FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968 N° 389

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

SIMON, Jacques, Lucien,

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 10 Avril 1937, à Neuilly.

Présentée et soutenue publiquement le

HÉPATITE LUPOÏDE

Président : Mr. DEPARIS, Professeur.

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren

Paris (6e)

1968

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

SIMON, Jacques, Lucien,

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 10 Avril 1937, à Neuilly.

Présentée et soutenue publiquement le

HÉPATITE LUPOÏDE

Président : Mr. DEPARIS, Professeur.

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren

Paris (6e)

1968

Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

https://archive.org/details/IA41538115_0047

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART D'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), GIROUD (A.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LEVY (Mlle J.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RENARD (G.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN ..... Georges BROUET

1er ASSESSEUR : ..... Daniel BARGETON
2me ASSESSEUR : ..... Jean GOSSET

I.- PROFESSEURS

1°)- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a)- Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
-	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
- -	POLONOVSKI (J.)
- -	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)

MM.

Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
- -	DOGNON (A.)
- -	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
- -	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
- -	KUSS (R.)
- -	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
- -	BRICAIRE (H.)
- -	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
-	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétric.	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b)- Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)

MM.

Bactériologie ..... BARBIER (P.)
Biochimie médicale ..... DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale ..... BOURLIERE (F.)
Parasitologie ..... LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale ..... LOEPER (J.)
Physiologie ..... (DEJOURS (P.)
(SCHERRER (J.)
Physique médicale ..... (KELLERSHOHN (L.)
(GOUGEROT (L.)
(ROUCAYROL (J.-Cl.)
(TUBIANA (M.
Radiologie médicale ..... FISCHGOLD (H.)

2°)- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a)- Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique ..... DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) ..... REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais) ..... SOULIE (P.)
- - (Boucicaut) ..... LENEGRE (J.)
Cliniques chirurgicales (Beaujon ..... LORTAT-JACOB (J.-L.)
(- ..... BAUMANN (J.)
(Cochin ..... LEGER (L.)
(Hôtel-Dieu ..... PATEL (J.)
(Saint-Antoine ..... GOSSET (J.)
(Salpêtrière ..... SICARD (A.)
(Tenon ..... OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin) ..... MERLE D'AUBIGNE (R.)
- - - (Foch) ..... PADOVANI (P.)
- - - (Beaujon) ..... CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) ..... FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..... DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laënnec) ..... MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis) ..... DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié) ..... DECOURT (J.)

MM.

Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) ..... LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca) ..... HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis) ..... DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades) ..... TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) ..... MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) ..... DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais) ..... BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) ..... CASTAIGNE (P.)

Cliniques médicales
- (Bicêtre ..... DEPARIS (M.)
- (Broussais ..... MILLIEZ (P.)
- (Cochin ..... N...
- (Hôtel-Dieu ..... BARIETY (M.)
- (Pitié ..... DREYFUS (G.)
- (Saint-Antoine ..... CONTE (M.)
- (Saint-Antoine ..... KOURILSKY (R.)
- (Saint-Antoine ..... BOUDIN (G.)

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ..... DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..... MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais) ..... JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu) ..... DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker) ..... HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) ..... DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière) ..... GARCIN (R.)

Cliniques obstétricales
- (Baudelocque ..... LACOMME (M.)
- (Saint-Antoine ..... MERGER (R.)

Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) ..... VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu) ..... OFFRET (G.)
- - (Cochin) ..... BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..... AUBRY (M.)

MM.

Clinique de pédiatrie (Trousseau) ..... MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul) ..... THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec) ..... BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) ..... MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..... COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière) ..... SEZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière) ..... CERNEA (P.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) ..... ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..... LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal) ..... GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré) ..... JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin) ..... ABOULKER (P.)
- - (Necker) ..... COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) ..... LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin) ..... DOMART (A.)
- - (Lariboisière) ..... BOUVRAIN (Y.)
- - (Pitié) ..... RAMBERT (P.)
- - (Rothschild) ..... WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicale (Broussais) ..... POILLEUX (F.)

b)- Professeurs à titre personnel :

Hématologie ..... (ANDRE (R.)
(BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie ..... GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses ..... BASTIN (R.)
Médecine ..... (AZERAD (E.)
(BOUR (H.)
(CAROLI (J.)
(DREYFUS (B.)
(GROSSIORD (A.)
(LAMBLING (A.)
(LAUNAY (Cl.)
(PAYET (M.)

	MM.
Médecine	(PERRAULT (M.) (SIGUIER (F.) (WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-rhino-laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	(POLONOVSKI (Cl.) (ROYER (P.)
Pneumo-phtisiologie	(KREIS (B.) (MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	(CARTIER (P.) (GONNARD (P.) (NORDMANN (J.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	(COURSAGET (J.) (GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

	MM.
Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr.s.ch.

IV.- PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiolog.	SCHWARTZ (D.)

MM

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr. SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A Monsieur le Professeur DEPARIS

Professeur de Clinique médicale à la Faculté

Médecin des Hôpitaux de Paris

Chef de Service à l'Hôpital de Bicêtre

Qui m'a fait le très grand
honneur d'accepter la pré-
sidence de cette thèse,

Qui fut pour moi le meilleur
des Maîtres, me témoignant
toujours sa très grande bonté.

A Monsieur le Docteur SARRAZIN

Médecin des Hôpitaux de Paris

Chef de Service à l'Hôpital de Bicêtre

Qui m'a inspiré ce travail
et appris la Médecine,

Qu'il trouve ici l'expres-
sion de ma reconnaissance
pour l'amitié qu'il m'a
témoignée.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

EXTERNAT

Pr. HUGUIER

Pr. AZERAD

Dr. FOUQUET

Pr. DE GENNES

Dr. LEVY

INTERNAT

Dr. TANRET, in memoriam

Dr. ARVAY

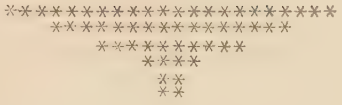
Dr. CHÉRIGIÉ

Pr. COMTE

Pr. DEPARIS

Pr. LAMBLING

HÉPATITE LUPOÏDE



P L A N

I - HISTORIQUE.

II - TROIS OBSERVATIONS PERSONNELLES.

III - L'HEPATITE LUPOIDE A PARTIR DE 100 OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE.

1)- Terrain.

2)- Période de début.

3)- Période d'état :

- Signes hépatiques :

  • cliniques
  • biologiques

- Signes extra-hépatiques :

  • cliniques
  • biologiques

4)- Evolution.

5)- Traitement.

6)- Lésions anatomiques.

7)- Enquêtes immunologiques.

IV - DISCUSSION NOSOLOGIQUE.

V - CONCLUSIONS.

VI - BIBLIOGRAPHIE.

- I -

H I S T O R I Q U E

C'est en 1951 que, les premiers, KUNKEL et collaborateurs ont attiré l'attention sur certaines affections hépatiques chroniques de la femme jeune. Ils avaient remarqué, chez certaines malades, une hypergammaglobulinémie suffisamment importante pour les distinguer de la plupart des autres affections hépatiques.

En 1956, BEARN et collaborateurs rassemblent 26 cas et leur reconnaissent certains caractères qu'ils n'avaient pas l'habitude de rencontrer au cours de la cirrhose de Laënnec.

Parmi ces faits particuliers, ils signalent : une fièvre récurrente, des polyarthralgies, une péricardite, une pleurésie, la survenue précoce d'une splénomégalie.

La nette prédominance féminine, le caractère manifestement généralisé de l'affection leur font penser qu'il s'agit peut-être là d'une "maladie du collagène" et non d'une hépatite virale atypique.

En 1955, JOSKE et KING avaient découvert l'existence de cellules L.E. chez deux jeunes femmes qu'ils traitaient pour une hépatite virale évolutive. Ils interprétaient ces cellules L.E. comme témoignant de l'existence d'anticorps anti-leucocytaires. Cette réaction particulière était, à leur avis, provoquée

par une maladie hépatique sévère.

La même année, BETTLEY faisait la même constatation chez une femme jeune, également surveillée pour une hépatite virale. BETTLEY interprétait différemment l'existence de cellules L.E. qu'il rapportait à une quantité anormalement grande de globulines.

Peu après, HELLER et collaborateurs observaient ces cellules L.E. chez deux femmes qui paraissaient avoir une cirrhose post-nécrotique. Ils étaient plus formels et considéraient cette réaction comme une réaction faussement positive au cours de l'évolution d'une affection hépatique chronique.

Enfin, en 1956, MACKAY, TAFT et COWLING (46) décrivaient 7 cas d'hépatite atypique avec cellules L.E. et introduisaient, pour la première fois, le terme d'"hépatite lupoïde". Ils suggéraient que les constituants cellulaires hépatiques étaient capables d'acquérir des propriétés antigéniques après destruction cellulaire, que cette destruction soit d'origine virale ou nutritionnelle.

Ces antigènes ainsi formés étaient à l'origine d'une réaction auto-immune, à son tour responsable de cette évolution particulière vers la cirrhose post-nécrotique.

BARTHOLOMEW et collaborateurs, en 1958, continuaient dans ce sens : ils démontraient que certaines femmes, atteintes d'hépatite ou de cirrhose, présentaient parfois dans leurs antécédents des manifestations extra-hépatiques, évoquant un lupus.

Depuis, les observations d'"hépatite lupoïde" se sont multipliées sans que les Auteurs adoptent les mêmes critères pour en parler. Certains exigent la présence de cellules L.E., d'autres non.

Il ressort de l'étude de la littérature une sensation d'hétérogénéité qui rend très difficile un travail de synthèse.

Par ailleurs, peu d'observations comportent une étude complète, clinique, biologique, anatomique et immunologique.

Parmi les travaux français récents, citons l'étude très complète d'ALAGILLE, GLICENSTEIN et LELONG (1) qui ont fait, en 1963, une revue de tous les cas publiés. La même année, Charles DEBRAY, PAOLAGGI J. et PAOLAGGI J.A. (17) se sont penchés sur le problème, s'efforçant de situer l'"hépatite lupoïde" dans le cadre des affections hépatiques, en discutant son mécanisme.

Le problème essentiel est de savoir si l'hépatite lupoïde est une maladie autonome ou si elle n'est que l'une des localisations viscérales multiples du lupus érythémateux disséminé.

Hépatite lupique ? Hépatite lupoïde ? Hépatite lupogène ? Telles sont les questions auxquelles on aimerait répondre, et si la plupart des Auteurs ont fait leur choix, c'est souvent sur des arguments qui n'emportent pas la conviction.

- II -

O B S E R V A T I O N S

1ère OBSERVATION : Mlle D..., Anne-Marie.

Mademoiselle D... Anne-Marie, âgée de 17 ans, est hospitalisée en Décembre 1954 dans le Service du Pr. DEPARIS, pour le diagnostic étiologique d'un ictère prolongé.

Le début des troubles remonte au 28 Juin 1954 où, brutalement, elle a présenté un épisode diarrhéique avec selles décolorées, vomissements, température à 38°, urines foncées.

Ces troubles ont persisté, atténués, pendant quelques jours, en même temps qu'apparaissait une asthénie s'aggravant progressivement.

Quelques jours plus tard, un subictère est apparu, faisant porter le diagnostic d'hépatite virale, d'autant plus vraisemblable qu'existait, dans l'entourage, une petite épidémie locale.

Après une amélioration passagère, les troubles ont repris début Septembre 1954, dominés par l'asthénie et la diarrhée.

Vers la mi-Octobre, elle remarquait, pour la première fois, des lésions cutanées faites de petits éléments vésiculo-pustuleux sur le visage, les jambes,

le dos.

A son entrée dans le service, un subictère était noté, l'éruption au niveau du visage persistait. L'examen de l'abdomen découvrait un foie un peu ferme qui débordait de deux travers de doigt, légèrement sensible à la palpation. La rate n'était pas perçue.

L'examen biologique, fait en Décembre 1954, donnait les résultats suivants :

- V.S. : 40 - 67
- Bilirubine : 55 mg par litre.
- Taux de prothrombine : 34 %.
- Cholestérol total : 0,90
- Rapport d'estérification : 42 %
- Tests de floculation positifs
- B.S.P. à 74 % à la 45me minute.
- Hypergammaglobulinémie à 47,4 % pour des protides totaux à 78 g.

La laparoscopie montrait un foie très petit dont le bord était aminci, paraissant laminé, les lésions prédominant sur le lobe gauche.

La vésicule, remplie de bile mais non tendue, débordait le lobe droit qui apparaissait lisse. Le lobe gauche était finement granité, de couleur rose saumonée.

La biopsie faite à cette occasion a révélé uniquement un tissu de fibrose diffuse, avec comme seul élément hépatique reconnaissable des pseudo-canalicules biliaires.

On conclut, à l'époque, à une hépatite scléreuse évolutive, secondaire à un ictère, vraisemblablement épidémique, et l'on remarquait qu'il n'entrait pas dans le cadre habituel des cirrhoses méta-ictériques habituelles.

La présence de lésions cutanées dorsales à type d'acné avait fait alors évoquer une hépatite du type BONGIOVANI - EISENMERGER.

o o

2ème OBSERVATION : Madame M..., Germaine.

Madame M... Germaine est hospitalisée dans le Service du Professeur DEPARIS, le 6 Janvier 1966, pour un ictère cutanéo-muqueux.

Elle situe le début de ses troubles au mois d'Août 1965, époque à laquelle elle a commencé à se plaindre d'asthénie et d'anorexie.

En Septembre 1965, l'ictère est apparu, très rapidement généralisé, d'intensité nocérée. Il s'accompagnait de prurit, d'urines foncées, de selles légèrement décolorées et de douleurs de l'hypocondre droit, peu importantes.

Cet ictère était particulier par l'existence de taches brunes foncées, siégeant sur le tronc et la racine des membres.

Une altération de l'état général est rapidement survenue, avec amaigrissement, anorexie, fièvre aux environs de 38°.

A l'entrée dans le Service, il existait un gros foie dur (19 cm), sans splénomégalie, sans ascite ; la pression veineuse était normale.

Le reste de l'examen clinique ne révélait rien d'autre qu'un léger souffle systolique apexien, n'irradiant pas et rapporté à une insuffisance mitrale athéromateuse probable.

Les examens biologiques initiaux étaient les suivants :

- Albumine : 36 gr par litre.
- Globuline : 40 g par litre.
- Tests de floculation : très positifs.
- Bilirubine : 22 mg par litre.
- Cholestérol total : 2,35
- Rapport d'estérification : 0,65

- Globules rouges : 4 millions
- Valeur globulaire : 0,85
- Globules blancs : 4.000
- V.S. : 74 - 107
- Phosphatases alcalines : 24 UB
- Taux de prothrombine : 90 %.

L'origine de cette rétention biliaire n'était pas nette et une laparoscopie fut pratiquée. Elle montra un foie légèrement augmenté de volume au niveau du lobe gauche et un aspect très irrégulier de l'ensemble de la surface du foie qui apparaissait micronodulaire. Quelques granulations blanchâtres permettaient d'évoquer un processus tuberculeux. La vésicule n'était pas vue, de même que la rate.

La ponction-biopsie hépatique pratiquée à cette occasion montrait une image caractéristique de cirrhose avec lobulation marquée ; les plages de tissu hépatique étaient séparées par de très épaisses travées fibreuses, largement infiltrées de lymphocytes.

Quelques rares éléments stéatosiques étaient notés, sans aucune autre altération cellulaire majeure.

Le diagnostic de cirrhose de Hanot était porté sur ces lésions.

La conviction en ce diagnostic n'était pas absolue et une laparatomie exploratrice fut pratiquée qui permit d'éliminer tout obstacle sur les voies biliaires et toute lésion pancréatique.

Après une courte période de convalescence, la malade a été réhospitalisée en Février 1966, les données cliniques restant identiques à ce qu'elles étaient en Septembre. A ce moment et pour la première fois, les cellules L.E. sont recherchées et sont retrouvées, mais en très petit nombre.

Une B.S.P., faite alors que la malade n'était que très faiblement ictérique, a montré une rétention à 44 % à la 45me minute.

Le diagnostic d'hépatite lupoïde était alors porté et la malade mise aux corticoïdes. L'évolution jusqu'en début 1967 a été marquée par des poussées de rétention biliaire avec lyse cellulaire. Une ascite est apparue fin 1966, paraissant plus en rapport avec une hypoalbuminémie qu'avec une hypertension portale...

o o

3ème OBSERVATION : Madame G...

Madame G... consulte, en Mai 1963, pour l'histoire clinique suivante :

Fin Mars 1963, sans phase fébrile pré-ictérique, apparaît un ictère foncé avec décoloration des matières, urines acajou, teinte "marron" des téguments qui sont un peu oedématiés. En Avril, le bilan hépatique pratiqué donne les résultats suivants :

- Mac Lagan : 15 unités.
- Hanger ++
- Cholestérol total : 2,07 (rapport d'estérification
- Bilirubine : 20 mg. 65 %)
- Phosphatase alcaline : 6 UB
- Transaminases hépatiques : 175.
- Protides : 83 g par litre, dont 33,20 g de sérine et 49,80 g de globulines. Il existe un pic de gammaglobulines.

Des antécédents de la malade, on retient dans l'adolescence un épisode cutané, dit allergique, qui avait été secondaire à une médication atropinée. A l'âge adulte, une "hépatomégalie" aurait incité le médecin à conseiller à plusieurs reprises des cures thermales à Vichy.

En Mai 1963, lorsqu'elle est examinée à Paris, on constate une hépatomégalie prédominant sur le lobe gauche, mesurant 13 cm sur la ligne médiane et débor-

dant largement dans le creux épigastrique. Sa consistance est très ferme et fait évoquer le diagnostic d'une hépatite atypique à évolution cirrhogène. Un traitement corticoïde est entrepris à doses modérées: 6 mg de Paraméthasone par jour (Dilar). Il sera longtemps poursuivi.

La malade est revenue un an plus tard. L'état général est meilleur ; le teint est clair, l'asthénie a disparu ; la vie courante a été reprise presque normalement, malgré les conseils de repos. Par contre, les 11 bilans hépatiques qui seront pratiqués révèleront des poussées successives. Les transaminases descendent jusqu'à 22 unités et remontent ensuite aux environs de 100, puis 180. Le Mac Lagan reste aux environs de 10 unités et la V.S. aux alentours de 20-60.

En Mai 1964, après un an d'évolution, le médecin qui la suit en province note des hépatalgies franches évoquant une colique hépatique, qui précèdent les poussées évolutives de la maladie. Ces poussées sont stéréotypées et marquées par l'apparition de subictère, d'asthénie, d'épistaxis, d'hémorragies gingivales. Ces poussées se traduisent biologiquement par l'augmentation des transaminases, l'abaissement de la prothrombine, la perturbation des tests de floculation (thymol à 60, puis 80 unités). Ces poussées sont toujours facilement contrôlées par le Dilar qui est alors repris à 6 comprimés par jour. Les doses sont diminuées, lorsque la poussée cède.

En Mai 1965, une nouvelle poussée survient. La malade voit, à deux reprises, apparaître sur son visage une éruption en forme de "loup". Une première fois, cette éruption succède à une avulsion dentaire ayant comporté l'administration de procaïne. La seconde fois, elle suit une brève exposition solaire.

On évoque alors le diagnostic d'hépatite lupique, d'autant que depuis quelque temps la malade ressent des myalgies, des douleurs articulaires qui intéressent les épaules, les coudes, les doigts, les genoux, et qui sont sensibles aux anti-paludéens de

synthèse. De fait, on retrouve facilement dans le sang de nombreuses cellules L.E..

Les recherches immunologiques donnent les résultats suivants :

= Etude électrophorétique et immuno-électrophorétique du sérum.

Electrophorèse en gélose : diminution de l'albumine. Nette augmentation des gammaglobulines. Absence de pic protéique étroit. Précipité discret d'euglobulines dans le réservoir de départ.

Immuno-électrophorèse effectuée à l'aide des immunsérums suivants : de cheval antisérum humain normal après absorption des anticorps anti-gammablobulines ; de lapin anti-gammaglobulines humaines.

Le sérum pathologique a été étudié avant et après incubation avec le chlorhydrate de cystéine.

Résultats :

- Diminution de l'albumine,
- Augmentation modérée de l'α_1 A globuline,
- Importante diminution de l'α_1 A globuline dont la ligne de précipitation est à peine ébauchée,
- Nette augmentation des γ G globulines,
- Augmentation modérée des α A globulines,
- Assez nette augmentation des M globulines.

Les autres fractions protéiques révélées par ces immun-sérums sont sensiblement normales. Aucune paraprotéine n'a été mise en évidence.

= Recherche d'anticorps anti-nucléaires.

- Réaction de fixation du complément avec nucléoprotéines : réaction d'agglutination des particules de latex avec nucléoprotéines : négative.

- Recherche de facteurs anti-nucléaires par immuno-fluorescence : positive jusqu'à dilution de

1/50me avec une intensité assez forte, un aspect homogène des noyaux observés.

Conclusion :

Présence isolée d'anticorps anti-nucléaires révélés par immuno-fluorescence à un titre modéré.

De Mai 1965 à Février 1968, la malade a toujours refusé les ponctions-biopsies hépatiques que nous lui proposions. Elle se maintient en bon équilibre avec le traitement suivant ; lors des poussées : 40 jours de Dilar à raison de 4 comprimés par jour pendant les 10 premiers jours, puis baisse de 1 comprimé tous les 10 jours. En dehors des poussées, elle reçoit 3 ou 4 comprimés de Collagénan suivant son état articulaire. Aucune lésion oculaire propre aux anti-paludéens de synthèse n'a été observée lors des contrôles périodiques.

Le dernier bilan biologique révèle :

- Transaminases hépatiques : 64
- Protides : 69 g (albumine 41,7 g, gammaglobuline 28,7 g).
- Cholestérol total : 2,17
- Cholestérol estérifié : 1,71
- Thymol : 15 unités
- Bilirubine : 10 mg
- Globules rouges : 4.650.000
- Globules blancs : 4.400.

- III -

L'HEPATITE LUPOIDE
A PARTIR DE 100 OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

Ces 100 observations comprennent les 58 cas relevés par ALAGILLE (1) en 1963, qui en avait alors fait une étude clinique d'ensemble.

Depuis lors, MARGARET (52) en a publié 20 cas personnels; REYNOLDS (61), 13 cas ; DEBRAY (18), STANLEY FROELICH (25), JUSTIN-BESANCON (8), LONGUEVILLE (45), GALBRAITH (26), VARAY (80), CHERMAN (27), BARBET (6) en ont chacun publié un ou plusieurs cas.

De cette étude d'ensemble, certains caractères se dégagent.

I - TERRAIN

L'hépatite lupoïde est une maladie qui survient à tous les âges de la vie, mais avec une nette prédominance chez le sujet jeune.

76 % des cas ont été rencontrés chez les sujets âgés de moins de 40 ans : 36 avaient moins de 20 ans, 20 avaient entre 20 et 30 ans, 20 entre 30 et 40 ans.

24 % seulement des malades avaient plus de 40 ans ; quelques-uns, plus de 75 ans.

Les observations chez les sujets âgés semblent devenir plus fréquentes depuis que les stigmates biologiques de la série lupique sont plus facilement recherchés.

Ainsi, BARTHOLOMEW (2 et 3), à lui seul, rapporte 7 cas d'hépatopathie avec cellules L.E. chez des femmes âgées de plus de 45 ans.

Une autre notion classique que confirme cette étude est la nette prédominance féminine de la maladie : 84 des malades étaient des femmes, 16 des hommes. Là encore, il faut remarquer que si la recherche des cellules L.E., au cours des affections hépatiques, n'était pas d'usage courant, c'était de façon nettement préférentielle chez les femmes que ces investigations étaient entreprises. Il n'est pas exclu qu'il y ait là une cause d'erreur dans l'appréciation exacte de la prédominance féminine dont l'existence cependant ne fait pas de doute.

II - MODE DE DEBUT.

Le début de la maladie est souvent très difficile à préciser quant à ses modalités exactes. On ne sait pas toujours jusqu'où il faut remonter dans les antécédents du malade pour situer exactement le début réel de la maladie actuelle. On peut penser que, dès ce stade clinique, les tendances de différents Auteurs s'inscrivent d'emblée en faveur de leur opinion : certains épisodes pathologiques qui peuvent précéder, parfois à long terme, sont rapportés, soit comme le début de la maladie, soit comme des phénomènes tout à fait différents.

On peut s'étonner que, sur les 100 cas étudiés, 52 seulement paraissent avoir débuté par un ictère. Cet ictère revêtait tous les caractères de l'hépatite virale habituelle. Ses caractères cliniques étaient communs ; parfois même, un contexte épidémique, une injection médicamenteuse étaient retrouvés dans les antécédents.

48 fois, le début a été extra-hépatique :

- des douleurs articulaires sont le plus souvent en cause, puisqu'elles inaugurent la maladie 23 fois. Ces douleurs articulaires sont, en règle, tota-

lement différentes des polyarthralgies aiguës qui peuvent précéder, à court terme, l'hépatite virale commune ;

- une infection respiratoire est le premier signe, dans 5 cas ;

- les 13 autres cas reconnaissent des débuts atypiques, l'hépatite ne se révélant que secondairement. Ces débuts atypiques comprennent : 2 pleurésies, 1 épisode fébrile digestif vague, 2 syndromes de Raynaud, 1 colite ulcéreuse, 1 atteinte rénale, 4 altérations simples de l'état général.

Dans l'ensemble, rares sont les cas où les signes hépatiques (ictère ou hépatomégalie) coexistent d'emblée avec les signes cliniques de la série lupique.

Il paraît déjà difficile, dès ce stade, d'attribuer la totalité des troubles ultérieurs à une atteinte hépatique initiale dont on voit qu'elle n'inaugure réellement la maladie qu'une fois sur deux environ.

III - PERIODE D'ETAT.

Sous ce terme sont retenus, pour chaque malade, les signes qu'il a pu présenter à un moment quelconque de son évolution, parfois groupés, parfois dissociés.

Signes hépatiques

Les signes cliniques

a)- L'ictère est un des signes essentiels, bien que non constant, puisqu'il n'est présent que dans 88 cas. Dans les 52 cas où il inaugurait la maladie, il revêtait le type viral habituel ; dans les 36 cas où il est apparu secondairement, en cours d'évolution, alors que le malade avait parfois déjà constitué une cirrhose, sa pathogénie n'est pas toujours très nette et l'on pouvait évoquer, entre autres, une surinfec-

tion virale, un mécanisme obstructif, une hémolyse associée.

b)- L'hépatomégalie a été retrouvée 90 fois. Ce gros foie est variable dans sa taille, mais dépasse, en règle, 14 cm ; il est encore plus variable dans sa consistance : dur dans les cirrhoses, ferme dans les hépatites, mou dans les stéatoses.

Cette notion d'hépatomégalie est donc très vague, lorsqu'elle n'est pas accompagnée de précisions laparoscopiques ou histologiques, ce qui est malheureusement fréquent.

c)- La splénomégalie est notée dans 75 cas. Sa signification n'est pas univoque, car elle s'intègre aussi bien dans un tableau de lupus typique que dans celui d'une hépatite ou d'une cirrhose avec hypertension portale.

d)- Les angiomes stellaires sont retrouvés 32 fois et, le plus souvent, à un stade avancé de la maladie.

e)- 27 malades ont présenté, en cours d'évolution, des poussées oedémato-ascitiques, et 17 des accidents hémorragiques par hypertension portale dont certains ont été responsables de la mort.

En conclusion, l'hépatite lupoïde se présente sous deux aspects :

- soit celui d'une hépatite virale commune, que seules la biologie et, ultérieurement, l'évolution individualiseront ;

- soit celui d'une cirrhose révélée par une hépatomégalie dont l'étiologie n'apparaît pas et qui pose le vaste problème des cirrhoses primitives.

Les signes biologiques

L'atteinte biologique hépatique est pratiquement constante :

- La bilirubine est évaluée de façon trop variable pour être rapportée ici.

- Le cholestérol a été mesuré 31 fois :
• Il est inférieur à 1,50 g : 8 fois ;
• Compris entre 1,50 g et 2,50 g : 13 fois ;
• Supérieur à 2,50 g : 10 fois.

- Les phosphatases alcalines, lorsqu'elles ont été mesurées, sont supérieures à 5 unités Bodansky ; mais seules les formes ictériques étaient sans doute l'objet de cette mesure.

- Le taux de prothrombine, mesuré 54 fois, était inférieur à 40 % dans 20 cas, compris entre 40 et 70 % dans 22 cas, supérieur à 70 % dans 12 cas.

- La B.S.P., à la 45e minute, a été mesurée 41 fois : une rétention supérieure à 25 % est retrouvée dans 21 cas ; une rétention comprise entre 10 et 25 % est retrouvée dans 19 cas; une épuration normale n'est notée que dans un seul cas.

- Les transaminases (G.P.T.) ont été mesurées 43 fois : 14 fois, elles étaient supérieures à 1.000 unités ; 21 fois, elles étaient comprises entre 10 et 1.000 unités ; 1 fois, elles étaient inférieures à 100.

- Les épreuves de floculation, variables avec les Auteurs (GROS, THYMOL, MAC LAGAN), ont été explorées 60 fois, et 56 fois ont été très positives. Dans les 4 autres cas, la positivité était modérée. Cette positivité des tests de floculation était déjà donnée par ALAGILLE comme très significative de la maladie.

Signes extra-hépatiques

Les signes cliniques

Par ordre de fréquence décroissante, sont notés: la fièvre, les signes articulaires, les signes cutanés, l'atteinte rénale, les pleurésies et les péricardites:

a)- La fièvre est signalée 74 fois et paraît donc un signe habituel de la maladie. Elle peut revêtir tous les types, mais, le plus souvent, elle se résume à un état subfébrile aux environs de 38°.

b)- Les signes articulaires sont retrouvés 77 fois, le plus souvent à type d'arthralgies ou d'arthrites vraies avec signes locaux. Dans l'ensemble, la topographie de ces atteintes articulaires est à peu près la même que celle retrouvée au cours du lupus.

c)- Les signes cutanés sont notés 39 fois ; ils revêtent tous les types :

- éruption faciale en vespertillo,
- érythème noueux,
- purpura,
- rash divers.

d)- Une atteinte rénale est retrouvée 36 fois et revêt le type d'une glomérulonéphrite dont les signes les plus constants sont l'albuminémie et l'hématurie microscopique.

Il faut noter que cette atteinte rénale reste, le plus souvent, modérée et ne tient jamais le devant de la scène clinique.

e)- Une pleurésie est notée 20 fois, séro-fibrineuse.

f)- Une péricardite existait dans 16 cas, sa reconnaissance n'ayant parfois lieu qu'à l'autopsie.

Les signes biologiques

- Les protides totaux sont rapportés dans 63 cas. Ils sont supérieurs à 90 g par litre, 18 fois; compris entre 70 et 90 gr, 33 fois ; inférieurs à 70 g, 12 fois.

- Les gammaglobulines ont été mesurées 56 fois: elles sont inférieures à 40 g par litre, 24 fois ;

comprises entre 20 et 40 g par litre, 23 fois, et inférieures à 20 g par litre, 9 fois.

- La vitesse de sédimentation à la première heure est donnée dans 41 observations : 15 fois, elle est supérieure à 100 mm ; 22 fois, comprise entre 40 mm et 100 mm ; 4 fois, inférieure à 40 mm.

- Le B.W. est donné dans 29 observations ; il est positif 14 fois, négatif 15 fois. Cette positivité, dans 1 cas sur 2, dépasse manifestement la simple coïncidence.

- Les cellules L.E. ont été positives chez 86 malades : 1 fois au minimum ; chez certains d'entre eux, elle a été retrouvée lors de plusieurs examens.

- Le Latex, étudié 20 fois, a été positif dans 11 cas, négatif dans 9 cas.

- Les données hématologiques :

. Le chiffre des globules rouges est donné dans 46 observations : il est inférieur à 3.500.000 dans 8 cas, compris entre 3.500.000 et 5.000.000 dans 36 cas, supérieur à 5.000.000 dans 2 cas ;

. Le chiffre des globules blancs est donné dans 57 observations : inférieur à 4.000 dans 13 cas, compris entre 4.000 et 6.000 dans 24 cas, supérieur à 6.000 dans 20 cas.

. Le chiffre des plaquettes est donné trop irrégulièrement pour que l'on puisse en faire état.

- Les anticorps antinucléaires ont été recherchés chez 19 malades et retrouvés chez 16 d'entre eux ; la dilution allait du 1/4 au 1/64me.

IV - EVOLUTION.

ALAGILLE, sur 51 cas suivis, constatait 23 décès. Le plus souvent, la mort survenait au décours d'une insuffisance hépatique majeure.

La durée moyenne d'évolution était de 4 à 6 ans.

Il relevait une seule guérison complète, vérifiée histologiquement.

Aucun élément de pronostic ne peut être tiré des éléments biologiques de la maladie lupique (V.S., gammaglobulines, protides) ; c'est l'atteinte hépatique qui est essentielle et qui conditionne l'allure évolutive : hypertension portale et varices oesophagiennes se compliquant d'hémorragies ; insuffisance hépatique massive responsable de comas hépatiques.

Sur 88 malades dont l'évolution a pu être suivie, 36 sont décédés. La durée moyenne de survie chez ces malades, à partir du moment où le diagnostic est porté, est compris entre 2 et 4 ans. Les autres malades sont vivants, mais dans un état variable.

Pour ces malades vivants, le délai moyen de survie, à partir du moment où le diagnostic a été fait, n'est que de 2 ans $\frac{1}{2}$.

Il est difficile de tirer argument de ces faits, car le diagnostic de l'hépatite lupoïde est de plus en plus fait précocement et certaines publications ne font état que d'une évolution de quelques mois.

V - TRAITEMENT.

L'évolution spontanée de la maladie est particulièrement sévère, puisqu'elle se fait le plus souvent vers la mort dans un délai de 2 à 4 ans. Les moyens thérapeutiques dont nous disposons n'ont pas transformé ce pronostic lointain, mais permettent certaines améliorations. Ce sont les corticoïdes et, plus récemment, les immuno-dépresseurs.

1°- Les corticoïdes.

A la suite de MAC KAY (48), les corticoïdes sont utilisés à des doses relativement fortes, com-

prises entre 30 et 60 mg de Prednisone par jour. Sous l'influence de ce traitement :

= L'évolution immédiate est favorable. Elle est caractérisée, sur le plan clinique, par une nette amélioration de l'état général, une régression de l'ictère et des signes fonctionnels systémiques associés. Biologiquement, ce sont les anomalies hématiques qui paraissent les plus sensibles : les courbes de bilirubine et de transaminases marquent un net fléchissement, parfois un retour à la normale. Ces deux examens sont donnés comme les éléments essentiels de surveillance du traitement.

Les signes biologiques de la série lupique (V.S., protides totaux, gammaglobulines) régressent également, mais de façon beaucoup moins spectaculaire.

Quelques Auteurs ont suivi l'efficacité du traitement grâce à des ponctions-biopsies successives (59 - 51). Il semble que, sous corticoïdes, les lésions anatomiques hépatiques puissent régresser de façon nette, la fibrose voit sa date de survenue retardée.

BEARN trouve également, sous l'influence du traitement, une amélioration nette et prédominante des signes cliniques et biologiques hépatiques.

PAGE (55) considère que le traitement a d'autant plus de chances d'être efficace que le taux initial de gammaglobulines est plus élevé. Dans ce cas, il conseille de prescrire d'emblée des doses importantes de corticoïdes. Dans ces conditions, il a obtenu des régressions satisfaisantes des manifestations cliniques, biologiques et hématologiques. PAGE, comme MAC KAY, conseille un traitement continu avec recherche de la dose minima active : en moyenne, les rechutes surviennent lorsque les doses de corticoïdes sont abaissées au-dessous de 15 à 20 mg par jour.

HARVALD et MADSEN sont particulièrement optimistes : ils considèrent que la survie d'un malade

traité par les corticoïdes est, en moyenne, trois fois plus longue que la survie des malades qui en sont privés.

KERN et collaborateurs sont pratiquement de cet avis.

READ et MARGARETT notent, chacun de leur côté, que la dose moyenne de 30 mg par jour est suffisante : elle permet d'obtenir régulièrement une diminution de la fièvre et de l'ictère, une régression des signes cutanés et des arthralgies, le foie et la rate devenant moins facilement palpables.

Biologiquement, grâce à cette dose, les gamma-globulines diminuent, tandis que parallèlement la sérum-albumine augmente. Ces deux Auteurs insistent également sur la nécessité impérieuse d'un traitement continu avec risque de rechute à l'arrêt et même à la diminution des corticoïdes.

READ (59), sur les 10 malades qu'il a étudiés, signale un seul cas où la guérison, tant clinique que biologique, demeure complète après interruption totale du traitement. Malheureusement, READ, qui a vérifié l'évolution histologique de la maladie chez ces malades traités, n'a relevé aucune différence significative entre ceux-ci et les malades non traités.

Il semble bien, en effet, que ce traitement par les corticoïdes, s'il améliore initialement l'état du sujet, ne bouleverse pas l'évolution notoire de la maladie. Cependant, à ce sujet, les avis sont partagés.

= Pour READ, la survie ne paraît pas améliorée par les corticoïdes qui n'ont qu'une action suspensive ; à l'inverse, MAC KAY (48) considère que ce traitement a déjà permis des survies de plus de 10 ans.

Tous les Auteurs insistent sur le fait que le traitement par les corticoïdes doit être continu, sans aucune interruption ; le seul problème est la recherche de la dose minima active.

Quoi qu'il en soit, les corticoïdes demeurent, pour tous les Auteurs, une des armes thérapeutiques essentielles dans cette maladie, même si son efficacité à long terme n'est pas démontrée.

2°- Les anti-paludéens de synthèse.

Ils n'ont été utilisés que dans les formes où existaient des atteintes articulaires. Ils avaient alors la même efficacité que dans le L.E.D., sans modifier l'état hépatique.

3°- Les immuno-dépresseurs.

Leur introduction dans la thérapeutique est beaucoup plus récente et le recul est loin d'être suffisant pour pouvoir juger avec certitude, tant de leur efficacité que de leur toxicité.

Les rapports que l'on peut trouver dans la littérature à leur sujet ne portent chacun que sur un nombre insuffisant de cas.

Leur place dans la thérapeutique des hépatites lupoïdes n'est pas encore très bien précisée. Cela est surtout dû à leur toxicité propre qui est variable avec les produits. On ne peut discuter de leur indication que par rapport à la corticothérapie qui, elle, a déjà fait ses preuves.

Les immuno-dépresseurs sont utilisés dans des circonstances variables :

- au décours des corticothérapies mal supportées ;
- au décours des corticothérapies inefficaces, soit d'emblée, soit secondairement ;
- au cours des corticothérapies, en espérant une amélioration des résultats par l'emploi simultané des deux types de drogues.

Deux produits sont essentiellement utilisés :

- La 6-mercaptopurine, à raison de 50 à 100 mg par jour. D'après PAGE (55), ce produit entraîne une amélioration des tests hépatiques, laquelle amélioration précède nettement la diminution du taux des gammaglobulines. Il est, dès lors, difficile de considérer que le produit agit en inhibant la production des anticorps, puisque l'amélioration des tests hépatiques précède la diminution du taux des témoins de la formation de ces anticorps.

Il est cependant difficile de faire intervenir cet argument dans la discussion pathogénique de la maladie, les mécanismes d'action des immuno-dépresseurs restant mal connus.

- L'azothiprine (Immuran) (49) est utilisée à la dose quotidienne de 100 à 200 mg. Sa toxicité médullaire rend les contrôles hématologiques nécessaires au moins une fois par semaine.

Ces produits ont effectivement une toxicité médullaire qui est bien connue et dont tous se méfient. Il semble, de plus, que certains aient une toxicité hépatique qui explique peut-être l'exacerbation initiale de l'ictère au début du traitement.

Cette thérapeutique par les immuno-dépresseurs a fait, dans les mains de ceux qui s'en sont servie, la preuve de son efficacité ; cependant, ses dangers sont certains et doivent conduire à la plus extrême prudence dans leur maniement, à une surveillance stricte, hépatique et hématologique. A signaler qu'aucune de ces drogues n'a permis d'obtenir de guérison définitive.

4°- La splénectomie.

Elle a été proposée par MAC KAY, non pas pour le traitement des lésions hépatiques elles-mêmes, mais pour celui de quelques troubles éventuellement associés :

- purpura thrombocytopénique,
- anémie hémolytique sévère.

VI - ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

Toutes les observations ne font pas état de données anatomiques. Rares sont les autopsies complètes pratiquées chez les malades décédés et recherchant en particulier les lésions extra-hépatiques.

Le foie

Le poids du foie des malades décédés n'est habituellement pas donné. Il paraît habituellement augmenté, bien qu'à l'inverse, certains malades avaient une atrophie hépatique avec un foie pesant moins de 1.000 grammes.

Les aspects macroscopiques aboutissent toujours à deux sortes de conclusion : foie d'aspect hépatitique, foie d'aspect cirrhotique.

Les foies cirrhotiques présentent habituellement des nodules de régénération, mais leur taille est variable de quelques millimètres à quelques centimètres. Ces aspects correspondent à ceux de la cirrhose post-nécrotique ou post-hépatitique.

Une stéatose macroscopique est parfois signalée. Aucun caractère macroscopique spécifique n'existe donc et le diagnostic laparoscopique de l'affection ne saurait être envisagé.

Les lésions microscopiques permettent la même distinction :

- Les hépatites initiales évoquent tout à fait l'aspect des hépatites virales communes : nécrose cellulaire, signes de régénération, intense réaction inflammatoire, infiltrations lympho-plasmocytaires qui prédominent au niveau des espaces portes, mais intéressent aussi le parenchyme hépatique adjacent. Certains caractères seraient peut-être plus spécifiques : diminution du nombre des éosinophiles et des leucocytes polynucléaires, ballonisation cellulaire, fibrose lé-

gère, stéatose plus fréquente.

- Les cirrhoses ont une architecture lobulaire perturbée ; les nodules de régénération sont séparés par de larges bandes fibreuses; des néocanalicules biliaires sont parfois retrouvés.

Tous les types ont été décrits : l'aspect le plus fréquent est celui de la cirrhose post-nécrotique ; mais le type nutritionnel a été rapporté, plus rarement le type biliaire.

On ne peut donc espérer, dans aucune des deux formes, ni celle de l'hépatite, ni celle de la cirrhose, retrouver des lésions histologiques spécifiques de la maladie.

- DEBRAY le signale déjà dans la revue qu'il a faite en 1963.

- ALAGILLE ne retrouve dans la littérature qu'un seul cas où il aurait existé des lésions évocatrices de lupus : "un corps pourpre ressemblant aux corps hématoxyliques de Gross".

Les signes histologiques que l'on aurait pu attendre : la nécrose fibrinoïde, les lésions périartérielles n'ont jamais été retrouvées.

- Dans la thèse de Madame BARDET (6), inspirée par FAUVERT et VARAY, l'individualisation anatomique de l'affection semble cependant possible : "Signes histologiques d'hépatite chronique active avec destructions lobulaires, réactions inflammatoires et fibroblastiques, infiltrations plasmocytaires,foyers de nécrose et nodules de régénération. Les signes qui permettent de différencier l'hépatite lupoïde de l'hépatite virale ordinaire sont : troubles de l'uniformité de la taille des lobules ; prolifération du tissu connectif sans rapport avec l'importance de la nécrose cellulaire ; grande prolifération des cellules de Kupfer ; absence relative des pigments lipochromes dans le cytoplasme. Aucun de ces signes n'est pathognomonique de l'hépatite lupoïde ; leur associa-

tion est évocatrice".

- BARTHOLOMEW (2 -3), chez une de ses malades, note un aspect histologique initial, comparable, en tous points, à celui de l'hépatite virale commune ; les biopsies ultérieures lui ont montré la constitution progressive d'une cirrhose typiquement post-nécrotique.

Faute de découvrir des lésions hépatiques spécifiques de l'hépatite lupoïde, on était en droit de rechercher des lésions spécifiques de la série lupique au niveau d'autres organes. Cette recherche a rarement été positive.

DEBRAY signale deux cas où de telles lésions ont été retrouvées : une observation de BARTHOLOMEW, au cours de laquelle un examen cutané avait montré les lésions habituelles du lupus, et une observation de KING, où des lésions rénales type "wite-loop" ont pu être vues.

C'est au niveau des reins que, logiquement, les études les plus attentives ont été effectuées.

- BARTHOLOMEW, chez 6 malades qu'il a ainsi examinés, a retrouvé des anomalies histologiques. Malheureusement, ces anomalies n'étaient pas typiques du lupus et consistaient simplement en une multiplication anormale des cellules épithéliales glomérulaires.

- MAC KAY n'a retrouvé ce type de lésion que 2 fois.

- MAC LAGHAN et RIDE font état d'une observation où il existait une glomérulonéphrite subaiguë membraneuse.

- Dans une étude plus récente, SILVA et S. SHERLOCK (74) ont fait systématiquement des ponctions-biopsies rénales à 12 malades présentant une hépatite lupoïde. Aucun signe d'appel n'existait, ni clinique, ni biologique : dans 7 cas, ils retrouvent des lésions

de la membrane glomérulaire qui rappellent parfois nettement les lésions du rein lupique :

. épaississement focal irrégulier de la membrane basale glomérulaire,

. 4 cas de lésion en "wire loop",

. 2 fois des modifications fibrinoïdes de la membrane basale.

- MARGARET, examinant le rein d'un malade atteint d'hépatite chronique sévère, retrouve une glomérulonéphrite membraneuse subaiguë et une hyperplasie lymphoïde folliculaire sur l'iléon et la rate.

Un autre de ses malades avait quelques lésions vasculaires sur ses vaisseaux soléniques : épaississement pariétal avec hyalinisation.

- En 1963, DEBRAY relève, comme signes caractéristiques de l'hépatite lupoïde, la pauvreté des signes histologiques extra-hépatiques de la série lupique. Cette intégrité histologique s'accompagnait de manifestations cliniques systémiques. A la lumière des études récentes, il n'est pas certain que cette pauvreté corresponde à la réalité et, dans ce sens, l'étude de S. SHERLOCK paraît démonstrative.

VII - ENQUÊTE IMMUNOLOGIQUE.

Depuis les travaux français de DEBRAY, ALAGILLE, CACHIN, VARAY, ce sont essentiellement les enquêtes immunologiques qui ont fait progresser notre connaissance de la maladie. Dans ce cadre, comme dans d'autres, l'auto-immunisation apparaît comme un phénomène primordial. Cette orientation nouvelle dépasse très largement le cadre de l'hépatite lupoïde et de l'hépatologie. En matière d'hépatologie, la possibilité de l'évolution subaiguë d'une hépatopathie quelconque a conduit à rechercher le pourquoi de ce type d'évolution. Les théories infectieuse, vasculaire, nutritionnelle, tour à tour invoquées, isolément ou en association, n'ont jamais apporté une solution satisfaisante ; l'immunopathologie offre une voie nouvelle

à la recherche.

Avant d'étudier les données actuelles concernant l'hépatite lupoïde, il convient de rappeler les possibilités techniques mises à la disposition des cliniciens, techniques dont NOCTON fait une revue détaillée dans la Revue Internationale d'Hépatologie.

Les méthodes

1°- Recherche des anticorps anti-foie circulants.

La technique utilisée pour les mettre en évidence n'est malheureusement pas unique et la sensibilité des différentes techniques n'est pas équivalente. Les trois méthodes classiques sont, par ordre de sensibilité croissante :

- précipitation en milieu gélifié,
- fixation du complément,
- hémagglutination passive.

De plus, quelle que soit la méthode, l'antigène employé a une importance essentielle et, en particulier, son mode de préparation qui n'est pas sans interférer avec les résultats.

2°- Les méthodes d'immuno-fluorescence.

Elles dérivent toutes de la méthode décrite par COONS en 1955.

POPPER et collaborateurs (58) ont repris le même principe et sont ainsi parvenus à mettre en évidence des auto-anticorps anti-foie circulants, en observant cette fois leur fixation in vitro au sein du parenchyme hépatique.

3°- Recherche d'anticorps anti-organes (non hépatiques).

La recherche d'anticorps anti-foie circulants

est positive de façon significative dans :

- les hépatites chroniques actives et, tout particulièrement, dans les hépatites lupoïdes où le titre des réactions est souvent très élevé ;

- les poussées inflammatoires de cirrhose et dans certains types de cirrhoses (cirrhoses biliaires primitives).

Dans les hépatites aiguës bénignes, les réactions peuvent également être positives.

Des résultats positifs ont également été retrouvés par WIEDERMAN, dans les lupus qu'il a étudiés :
14 fois sur 14, avec la première méthode,
24 fois sur 52, avec la seconde méthode.

NOCTON précise que ces résultats conduisent à discuter de la spécificité des méthodes immunologiques utilisées dans la mise en évidence des anticorps anti-foie circulants.

"La possibilité de réactions immunologiques spécifiques au cours des affections hépatiques paraît indiscutable à la majorité des Auteurs".

La méthode d'immunofluorescence plus récemment utilisée a permis à POPPER de mettre en évidence de tels anticorps, non seulement dans les atteintes hépatiques, mais également dans le lupus.

Ainsi, par cette méthode, deux substances qui sont peut-être des anticorps ont été révélées ; l'une se fixe sur le noyau, sans spécificité d'organe ni d'espèce, comme le facteur anti-nucléaire du lupus érythémateux disséminé. Ce qui est particulier,c'est que cette substance anti-nucléaire n'a été mise en évidence que dans certaines hépatites malignes et les cirrhoses biliaires primitives.

Anticorps anti-organes

A côté de ces anticorps anti-foie dont la décou-

verte n'étonne pas au cours de l'hépatite lupoïde, mais dont on vient de voir qu'elle n'en est pas spécifique, d'autres auto-anticorps ont été mis en évidence dans cette maladie.

JOHNSON et collaborateurs (36) ont utilisé les méthodes d'immuno-fluorescence pour rechercher d'autres anticorps anti-tissus dans les hépatites lupoïdes. Ils ont ainsi étudié 10 malades et ont trouvé :

- chez 3, des anticorps anti-noyau de thyroïde de veau (I) ;
- chez 6, des anticorps anti-mitochondrie de cellule tubulaire rénale de Rat (II) ;
- chez 8, des anticorps anti-muscle lisse d'estomac de Rat (III) ;
- chez 6, des anticorps anti-glomérule de rein de Rat (IV) ;
- chez 4, des anticorps anti-canalicule biliaire de foie de Rat (V).

Ces mêmes recherches ont été réalisées chez des témoins et ont toujours été négatives, en particulier la recherche des anticorps anti-muscle lisse qui étaient le plus fréquemment retrouvés lors des hépatites lupoïdes. Ces différents anticorps existaient d'ailleurs isolément ou en association chez différents malades. Ainsi,

- l'un avait des anticorps anti I, II, III, V ;
- un autre avait des anticorps anti II et III ;
- un autre, des anticorps anti III, IV, V.

Il leur semble donc que la positivité de leurs recherches est due à des anticorps spécifiques des tissus, plutôt qu'à des éléments communs aux tissus explorés.

WITTINGHAM relève les mêmes résultats et, en particulier, l'existence d'anticorps anti-muscle lisse et considère que cette positivité est caractéristique de l'hépatite chronique active.

POPPER souligne que ces anticorps existent éga-

lement au cours des cirrhoses biliaires primitives.

MAC KAY fait les mêmes constatations et retrouve les mêmes anticorps dans 81 % de ces cas d'hépatite lupoïde, et surtout il ne les retrouve pas chez les sujets atteints d'autres affections hépatiques (43 malades).

READ (59) fait les mêmes constatations chez 42 autres malades. Il recherche de tels anticorps chez 132 malades porteurs d'affections auto-immunes, chez 172 sujets sains et ne les retrouve jamais.

WITTINGHAM et MAC KAY ont retrouvé, dans 21 cas sur 34 d'hépatite lupoïde, des auto-anticorps anticellule glomérulaire rénale.

La positivité au cours des hépatites chroniques actives était plus rare : 4 fois sur 19. Ces mêmes anticorps n'ont jamais été retrouvés dans les 20 cas de lupus que READ a étudiés.

De la même façon, la négativité est la règle dans les cirrhoses biliaires primitives qui sont dépourvues de ce type d'anticorps et chez lesquelles existent, par contre, des anticorps anticellule tubulaire rénale.

PARONETTO, SCHAFNER et POPPER (56) ont, lors des hépatites lupoïdes, mis en évidence des anticorps anticytoplasmiques ; pour ce faire, ils utilisaient des préparations d'estomac et de glandes sous-maxillaires de singe Rhésus ou encore des préparations de thyroïde humaine. Ces anticorps anticytoplasmiques ont été recherchés par les méthodes d'immuno-fluorescence et retrouvés 3 fois sur 4 dans les cirrhoses biliaires primitives, 12 fois sur 15 dans les hépatites chroniques actives et 1 fois dans les lupus.

- IV -

DISCUSSION NOSOLOGIQUE

Avant de discuter de la place nosologique que l'on peut accorder à l'hépatite lupoïde, il convient d'en donner une définition. C'est celle de MAC KAY que, avec VARAY (79), nous retiendrons : "Hépatite chronique évolutive avec cellules de Hargraves, survenue élective chez la femme jeune, hépato-splénomégalie avec fréquence d'un ictère, hypergammaglobulinémie, arthralgies, évolution entre 3 et 6 ans, dominée par l'atteinte hépatique et retardée par le traitement corticoïde".

Remarquons que l'existence de la cellule L.E. ne rentre pas dans cette définition.

Cet ensemble de signes cliniques, biologiques, anatomiques retenu par MAC KAY rend bien compte de la place encore très imprécise qu'occupe la maladie. En l'absence de critère unique, permettant de l'individualiser, on ne peut être surpris de ces imprécisions, puisqu'il s'agit, dès lors, de discuter de sa place par rapport :

- aux affections hépatiques graves du sujet jeune avec hypergammaglobulinémie. Ces affections sont actuellement en plein démembrement, du fait de l'utilisation de nouveaux procédés immunologiques. Malheureusement, ces méthodes n'ont été appliquées qu'exceptionnellement lors de ces hépatites chroniques actives.

- au lupus érythémateux disséminé que la cli-

nique caractérise parfaitement bien, tout au moins dans ses formes complètes, mais que rien ne permet de délimiter nettement, ni la biologie, ni l'anatomie pathologique, ni l'immunologie. De cette maladie qui passionne tous les Auteurs, les frontières sont encore bien imprécises.

Le problème qui se pose peut se résumer de la manière suivante : hépatite lupoïde, maladie autonome, ou hépatite lupique, localisation hépatique de la collagénose lupique.

I - HEPATITE LUPOIDE.

Cette conception est défendue par MAC KAY qui fait de cette affection une entité autonome distincte du LED.

Pour les tenants de cette hypothèse, les lésions hépatiques et l'inflammation observée dans l'hépatite chronique active sont le fait d'une réaction auto-immune.

Les arguments qu'ils retiennent en faveur de cette pathogénie sont ceux habituellement donnés pour démontrer le caractère auto-immun d'une maladie. Ce sont :

- l'hypergammaglobulinémie,
- l'existence d'anticorps anti-foie,
- une infiltration lympho-plasmocytaire prédominante au niveau du foie,
- l'efficacité des corticoïdes,
- la survenue d'autres troubles d'auto-immunisation.

Dans cette optique, l'hépatite chronique active et ses séquelles résultent de la destruction du foie par le système immunitaire lymphoïde : les réactions antigènes - anticorps se feraient anormalement.

MAC KAY donne comme argument essentiel le fait que le sérum des malades ayant une hépatite chronique

active fixe le complément quand on y ajoute des extraits de foie humain. Pour cet Auteur, il y a là la preuve d'une réaction auto-immune.

Malheureusement, de telles réactions de fixation du complément ont été retrouvées positives dans d'autres affections hépatiques aiguës ou chroniques et même lors de certaines macroglobulinémies au cours desquelles une atteinte hépatique est, sinon rare, du moins discrète. Qui plus est, cette réaction s'est révélée positive chez certains sujets normaux. Cela jette un gros doute sur la signification de cette réaction en tant que preuve valable du caractère auto-immun d'une maladie.

Le meilleur argument à l'appui de cette théorie serait la mise en évidence, non pas d'anticorps anti-foie, qui ont effectivement été retrouvés, mais de leur pouvoir pathogène ; or, cela n'a jamais été démontré ; cela pose le vaste problème non encore résolu des maladies par auto-anticorps ou des maladies avec auto-anticorps.

Les seules expériences qui semblent en faveur de la responsabilité de ces anticorps dans le mécanisme même de la maladie ont été réalisées par PARONETTO et POPPER (56) ; ils ont démontré que les complexes antigènes - anticorps déterminaient des lésions des cellules hépatiques et des cellules des canaux biliaires lorsqu'on les injectait dans des vaisseaux.

La découverte des anticorps anti-foie paraît nécessaire pour démontrer le caractère auto-immun de cette maladie, et les cas où une telle mise en évidence n'a pu avoir lieu ne paraissent qu'une question de technique. Si elle est nécessaire, elle n'est certes pas suffisante. Les anticorps peuvent peut-être provoquer des lésions tissulaires, mais ils peuvent également n'être que le témoin de ces lésions tissulaires.

Leur refusant tout caractère pathogène, on a

pu même, à l'inverse, leur reconnaître une valeur physiologique et les considérer comme la réponse normale de l'organisme à la présence de débris tissulaires dont ils auraient la charge d'assurer l'élimination.

De plus, ce rôle pathogène est mis en doute par:

- l'absence générale de parallélisme entre le taux de ces anticorps anti-foie et l'évolutivité de la maladie ;

- l'absence de lésions chez un receveur auquel on injecte ces anticorps ;

- le passage transplacentaire d'auto-anticorps quels qu'ils soient n'a jamais provoqué de lésions qu'au niveau des cellules libres sanguines, mais jamais de lésions tissulaires ;

- l'apparition enfin de maladies auto-immunes (polyarthralgies rhumatoïdes, dermatomyosites) chez des agammaglobulinémiques est contre la responsabilité d'anticorps circulants dans la genèse de ces maladies.

Cependant, quelques arguments sont en faveur du rôle pathogène de certains anticorps, tout au moins dans certaines maladies :

1)- des anticorps anti-coeur apparaissent parfois après infarctus du myocarde, ce qui n'étonne pas ; par contre, le maximum de leur taux coïncide parfois avec la survenue d'un syndrome secondaire et il est tentant d'établir un rapport entre ces deux phénomènes.

2)- Les anticorps circulants antithyroglobuline voient leur taux diminuer après thyroïdectomie dans la thyroïdie d'HASHIMOTO, caractérisée par une prolifération lymphoïde. Cette affection est l'une des mieux individualisées de toutes les maladies "auto-immunes".

D'une façon générale, les Auteurs paraissent d'accord sur les faits suivants :

- les auto-anticorps anticellule sanguine ont

un rôle pathogène indiscutable et d'ailleurs connu depuis longtemps ;

- la plupart des autres anto-anticorps ne font qu'indiquer l'existence d'une maladie qui est peut-être "auto-immune". Certains ont pu évoquer l'intervention d'une allergie tissulaire.

La multiplicité des enquêtes immunologiques a, par contre, révélé récemment des faits curieux dans ces variétés d'hépatites chroniques actives :

- fréquence particulière d'anticorps anti-muscle lisse ;

- fréquence également d'anticorps anti-cellule glomérulaire rénale.

Ces deux variétés d'anticorps ont été minutieusement recherchées dans le lupus érythémateux disséminé et n'ont été alors qu'exceptionnellement retrouvées. Leur existence est donc certaine ; vouloir leur donner une signification pathologique paraît plus difficile.

Les arguments retenus actuellement en faveur de l'autonomie de la maladie sont cliniques, biologiques et histologiques.

Les localisations hépatiques du lupus érythémateux disséminé ont été soigneusement étudiées, l'intégrité hépatique lors du lupus s'accommodant mal de l'intégration de l'hépatite chronique active dans la maladie lupique.

L'hépatomégalie est pourtant fréquente au cours du lupus érythémateux disséminé :

- 35 % des cas (138 cas) pour HARVEY,
- 23,2 % des cas (520 cas) pour DUBOIS,
- 9 fois sur 19 cas pour MAC KAY,
- 11 fois sur 25 pour KAUFMAN,
- 15 fois sur 34 pour SHEAN.

Par contre, l'étude biologique ne permet pas

de retenir l'atteinte fonctionnelle hépatique, car toutes les épreuves seraient normales ou subnormales et au premier chef l'élimination de la B.S.P., dont on sait qu'elle est un des tests les plus sensibles pour déceler une atteinte hépatique débutante.

Les tests de floculation sont habituellement positifs au cours du lupus érythémateux disséminé, mais à l'évidence cela ne peut être retenu en faveur d'une atteinte hépatique : les anomalies protidiques communes au cours du lupus suffisent à les expliquer.

Les études histologiques du foie au cours du lupus érythémateux disséminé n'ont pas donné lieu à des travaux très complets ; cependant, MAC KAY, HARVEY, KAUFMAN se sont penchés sur ce problème. Ils ont retrouvé :

- souvent un foie normal ;
- parfois des lésions, mais celles-ci étaient discrètes et sans spécificité (fibrose portale, dégénérescence graisseuse modérée, infiltrations lympho-plasmocytaires périportales modérées, prolifération des cellules de Kupfer).

Cependant, HARVEY décrit des lésions vasculaires qui lui évoquent celles du lupus.

La découverte, enfin, de cirrhoses est exceptionnelle au cours des formes communes du lupus érythémateux disséminé authentique.

Enfin, au cours de l'évolution d'un lupus à forme polyviscérale, l'état hépatique n'est jamais préoccupant et n'est jamais responsable de la mort, de la même façon que l'état rénal reste satisfaisant au cours de l'évolution des hépatites lupoïdes.

A côté de cet ensemble de signes qui témoigne de la relative intégrité du foie au cours du lupus érythémateux disséminé, d'autres arguments peuvent être invoqués :

- Les signes systémiques de l'hépatite lupoïde sont presque toujours précédés par les signes hépa-

tiques. Le foie inaugure la maladie et marque l'essentiel de son évolution. Schématiquement, c'est par un ictère que la maladie débute ; c'est par un coma hépatique qu'elle se termine le plus souvent. Mais, là encore, les avis sont loin d'être concordants et BARTHOLOMEW rapporte à lui seul 9 cas où les signes systémiques ont inauguré la scène clinique.

- L'hépatite lupoïde une fois installée va évoluer pour son propre compte et l'on peut s'étonner de l'état souvent normal, rarement inquiétant des fonctions rénales. Une hépatite lupoïde qui serait la première étape d'un lupus érythémateux disséminé devrait se compliquer secondairement de telles lésions rénales.

Les examens anatomiques complets réalisés sur les malades décédés n'ont jamais montré de signes histologiques tels que ceux que l'on rencontre dans le lupus érythémateux disséminé, même dans les cas où existaient des signes cliniques systémiques.

La mise en évidence de cellules L.E. ne reconnaît pas la même facilité dans les deux affections : de constatation facile et aisément renouvelée lors du lupus érythémateux disséminé, leur découverte est plus difficile et plus rare dans cette hépatite lupoïde.

Charles DEBRAY retient cette hypothèse d'hépatite lupoïde en tant que maladie autonome. Ses arguments sont essentiellement négatifs et c'est de la non démonstration formelle de la nature lupique de la maladie qu'il tire argumentation, imaginant que les manifestations systémiques et hépatiques relèvent d'un processus physio-pathologique commun, peut-être immunitaire.

C'est de la rareté des anomalies hépatiques, cliniques, biologiques et histologiques au cours du L.E.D. qu'ALAGILLE retient l'hypothèse de l'autonomie de l'hépatite lupoïde, mais il paraît moins affirmatif que Charles DEBRAY.

EN CONCLUSION : si l'on retient cette entité

d'hépatite lupoïde, maladie autonome distincte du lupus, la séquence des phénomènes peut être résumée de la façon suivante : une agression hépatique, virale le plus souvent, mais qui peut être le fait de n'importe quel agent, détruit des cellules hépatiques et libère ainsi des antigènes hépatiques. Ces antigènes sont peut-être normaux, peut-être modifiés. De toute façon, ils induisent l'apparition d'anticorps qui explique la perpétuation de la maladie,

- soit parce que les antigènes hépatiques ont été modifiés et que les cellules immunologiquement compétentes ne les reconnaissent pas ; les anticorps qui sont alors formés sont dirigés contre ces antigènes, véritablement étrangers, mais manquent de spécificité et s'attaquent à l'ensemble des constituants hépatiques.

- soit par suite, peut-être, d'une prédisposition génétique; le système immunitaire du sujet s'intègre dans une défense homéostasique aveugle. Le système en feed-back, qui intervient normalement dans tous les phénomènes physiologiques, est déficient et l'inhibition qui succède ordinairement à l'excitation n'apparaît pas ; tout se passe comme si le système immunitaire "s'emballait", sans qu'aucun frein n'intervienne. On peut admettre que ce système immunitaire emballé s'adresse secondairement à d'autres antigènes et cela expliquerait l'apparition secondaire de signes systémiques.

II - HEPATITE LUPIQUE.

Ce terme d'hépatite lupique est peu utilisé dans la littérature. Il sous-entend que la maladie hépatique n'est qu'une localisation viscérale de la maladie lupique, localisation rare peut-être, mais s'intégrant cependant dans le cadre du lupus érythémateux disséminé.

Pour CHRETIEN (15), les arguments en faveur de cette hypothèse sont nombreux ; le terrain est le même : c'est une maladie qui frappe essentiellement la

femme dans la première moitié de sa vie. Cependant, contre cet argument, il est certain que des hépatites chroniques actives avec cellules L.E. sont découvertes de plus en plus fréquemment chez des femmes âgées, dans la mesure où l'on y pense.

Les manifestations viscérales qui accompagnent, précèdent ou suivent cette hépatopathie, qu'elles soient cutanées, articulaires, pleuro-pulmonaires, cardiaques, péricardiques, rappellent étrangement les manifestations systémiques du lupus.

"Rien, par conséquent, sur le plan clinique, ne différencie les diverses manifestations extra-hépatiques du lupus systémique de celles de l'hépatite lupoïde".

Sur le plan anatomo-pathologique, le foie ne réagit à une quelconque agression que par des modifications histologiques élémentaires stéréotypées.

Les manifestations pulmonaires du lupus n'ont, sur le plan anatomique, aucune particularité, et cela n'apparaît pas suffisant pour les rejeter du cadre du lupus.

De plus, certaines hépatites lupoïdes qui ont fait l'objet d'un examen anatomique complet, ont pu révéler des lésions identiques à celles rencontrées dans le lupus : dans une observation personnelle, CHRETIEN a retrouvé des corps hematoxyliques de Gross dans une biopsie musculaire.

Quelques rares lésions en "wire loop" ont également été décrites.

Par ailleurs, on peut s'étonner de la fréquence avec laquelle les Auteurs signalent une hépatomégalie chez leurs lupiques : 50 % dans certaines statistiques, cette constatation allant de pair avec l'affirmation de l'intégrité hépatique : "Il faut bien que quelque chose explique l'hépatomégalie...".

Il est, en effet, difficile d'accepter ces deux notions communes au cours du lupus, à savoir la coexistence d'une hépatomégalie et l'intégrité fonctionnelle et anatomique du foie : l'hépatomégalie idiopathique n'existe pas et, s'il y a un gros foie, c'est qu'il y a atteinte hépatique.

III - LES LESIONS HEPATIQUES AU COURS DES MALADIES DU COLLAGENE.

D'ailleurs, contrairement à ce que l'on a cru pendant longtemps, les lésions hépatiques sont fréquentes au cours des maladies du collagène.

GHERMAN a fait une étude de ces lésions hépatiques au cours de diverses affections : lors de rhumatismes articulaires aigus, il retrouve cette atteinte hépatique chez 19 malades sur les 32 étudiés.

Histologiquement, les lésions intéressent tous les éléments du parenchyme hépatique : les cellules, les vaisseaux, le mésenchyme.

Habituellement, ces modifications histologiques disparaissent en même temps que les signes articulaires s'amendent. L'évolution est souvent infra-clinique et seule la ponction-biopsie qu'il a pratiquée systématiquement lui a permis de mettre ces lésions en évidence.

La polyarthrite chronique évolutive s'accompagne, d'après lui, d'une hépatomégalie dans 25 % des cas. Les perturbations histologiques hépatiques sont du même type qu'au cours du rhumatisme articulaire aigu, peut-être plus discrètes.

Dans ce cadre, ALAGILLE a étudié 4 cas de L.E.D. typiques sur le plan hépatologique. Il a régulièrement retrouvé des lésions discrètes ou plus évidentes qui évoluent sans aucun symptôme clinique d'accompagnement et sans aucune influence sur l'évolution de la maladie lupique.

Au cours des péri-artérites noueuses, les lésions hépatiques semblent particulièrement fréquentes. Plusieurs types de lésions sont décrits :

- anévrysme qui s'accompagne parfois de rupture,
- infarctus hépatique,
- hépatite interstitielle,
- cirrhose hépatique,
- stéatose.

42 % des péri-artérites noueuses s'accompagnent, pour MOWREY, de telles lésions hépatiques.

Les lésions artériolaires hépatiques seraient tellement caractéristiques, pour certains Auteurs, que la ponction-biopsie hépatique est actuellement recommandée pour faire le diagnostic de la maladie.

Au cours des syndromes de GOUGEROT-SJOGREN, certaines lésions hépatiques ont également été décrites.

Les données biologiques élémentaires sont les mêmes au cours de l'hépatite chronique active et au cours du lupus : c'est dans les mêmes proportions que l'on retrouve une accélération franche de la vitesse de sédimentation et une hypergammaglobulinémie.

CHRETIEN conclut : "Cet ensemble de constatations autorise, à notre sens, d'inclure ces hépatites dans le cadre du lupus".

ALAGILLE, d'ailleurs, après avoir accepté l'hypothèse de l'hépatite lupoïde, maladie autonome, estime que certaines observations de la littérature ressemblent "de bien près" à des lupus authentiques.

MARGARET (52) pense que l'hépatite chronique active résulterait de l'apparition d'une hépatite virale ou de quelques autres affections hépatiques chez un sujet présentant un lupus latent. Les réactions immunologiques anormales communes au cours du lupus expliqueraient la prolongation des signes hépatiques, les manifestations virales apparaissant alors comme celles d'un lupus commun. A l'appui de cette

théorie, il établit les rapports qui lui semblent exister entre l'hépatite chronique active et l'hépatite lupoïde d'une part, entre l'hépatite chronique active et le lupus érythémateux disséminé d'autre part.

a)- Hépatite chronique active et hépatite virale.

L'hépatite chronique active débute cliniquement comme une hépatite virale. Nombreux sont les malades qui ont eu un contact avec un sujet faisant une hépatite virale.

Nombreux sont ceux dont les signes cliniques et biologiques initiaux étaient typiquement ceux d'une hépatite virale.

L'histologie précoce d'une hépatite chronique active, dans les rares cas où elle a été réalisée, n'a jamais permis de la différencier de la période initiale d'une hépatite virale commune.

Cependant, on l'a vu, d'autres Auteurs vont contre ces affirmations et Madame BARDET (6), dans sa thèse, donne quelques signes anatomiques qui permettent la distinction.

b)- Parenté entre l'hepatite chronique active et le lupus érythémateux disséminé.

MARGARET reprend les mêmes arguments que les partisans de la première théorie, mais son interprétation diffère. Certes, les lésions hépatiques sévères ne sont pas la règle au cours du lupus érythémateux disséminé. Doit-on pour autant considérer que le foie est indemne de lésions dans le lupus, alors que MAC KAY lui-même trouve deux cas d'hépatite chronique active à l'examen histologique de biopsie hépatique, dans 19 cas de lupus érythémateux disséminé classique.

RUPE et NICKEL retrouvent des "cirrhoses post-

hépatitiques histologiques chez 4 % des patients atteints de lupus érythémateux disséminé authentique".

MARGARET retient comme argument clinique la fréquence des manifestations cliniques viscérales, type lupus érythémateux disséminé, dans l'hépatite chronique active et leur absence dans les cirrhoses post-nécrotiques classiques : polyarthralgies, pleurésies, péricardites, néphrites, éruptions cutanées, anomalies sanguines (anémie), leucopénies, thrombopénies : ces faits sont curieusement les mêmes dans l'hépatite chronique active et dans le lupus érythémateux disséminé. Ce qui est surtout troublant, c'est que si ces manifestations succèdent souvent à l'atteinte hépatique, cela n'est pas une règle absolue et parfois l'ordre est inversé.

Ainsi, ALARCON-SEGOVIA signalent que, chez 11 de leurs 17 malades, les signes systémiques ont précédé les signes hépatiques.

MARGARET remarque que "si ces troubles miment seulement le lupus érythémateux disséminé, ils le font vraiment très bien".

Il a étudié la répartition en fonction de l'âge du lupus, de l'hépatite chronique active avec cellules L.E. et de la cirrhose post-nécrotique.

Les deux premières maladies ont des courbes de répartition strictement superposables, avec un maximum de survenue vers 30 ans. La cirrhose post-nécrotique s'en différencie nettement avec un maximum vers 60 ans.

Cela est en accord avec les conceptions de RIDE qui reconnaît aux femmes âgées une aptitude plus grande à développer des lésions hépatiques communes plus sévères, dans la mesure où n'existe au départ aucune anomalie génétique.

BARTHOLOMEW tire également arguments d'enquêtes familiales très poussées : la découverte du lupus érythémateux disséminé et de troubles rhumatismaux analo-

ques est particulièrement fréquente dans l'entourage familial de certains malades que l'on peut, sans hésitation, mettre dans le groupe des hépatites chroniques actives avec cellules L.E..

Cela semble un argument valable, car le caractère familial de certains lupus érythémateux disséminés est une notion que les études statistiques ont permis d'affirmer.

En dehors des signes systémiques qui caractérisent aussi bien le lupus érythémateux disséminé que ce type d'hépatopathie, les associations pathologiques qui sont le fait des deux maladies s'inscrivent également en faveur de la nature lupique de cette maladie hépatique : colite ulcéreuse, syndrome de Sjogren, thyroïdite d'Hashimoto, ulcères chroniques de jambe. Ces affections sont rencontrées avec une fréquence significative dans les deux maladies. Il en est encore de même de l'association avec une arthrite rhumatoïde, une spondylarthrite, une sclérodermie ; mais, dans ces cas, l'association est suffisamment rare pour que l'on ne puisse exclure une simple coïncidence.

Enfin et peut-être surtout, la découverte de cellules L.E., si elle est dans l'ensemble plus difficile dans l'hépatite chronique active que dans le lupus érythémateux disséminé, apparaît a priori comme un argument très en faveur de la communauté des deux maladies. Là, se pose le problème de la signification de cette cellule L.E..

La cellule de Hargraves, dite cellule L.E.,est obtenue en laissant incuber 1 à 3 heures in vitro du sang de lupique, ou bien des polynucléaires de sujet sain avec du sérum lupique non décomplémenté. La cellule L.E. ainsi obtenue est composée de polynucléaires, parfois de monocytes, qui présentent au sein de leur cytoplasme une masse arrondie, ballonnée, homogène, rose liliacée, sans membrane nucléaire visible en microscopie optique. Le facteur responsable de cette formation est un facteur sérique : c'est le facteur de Haserick. Ce facteur ne paraît pas plus spécifique

que la cellule L.E. elle-même et est de moins en moins recherché. Son étude n'est qu'exceptionnellement rapportée dans les observations d'hépatite chronique active. Ce facteur de Haserick est une gammaglobuline de type S, IgG globuline. Cette globuline peut être assimilée à un anticorps et puisque les structures cellulaires qui lui servent de cibles sont les noyaux, on parle d'anticorps anti-nucléaire. La cellule de Hargraves s'intègre donc dans le cadre des données immunologiques. Cela est confirmé par la coexistence très régulière de cette cellule de Hargraves et d'anticorps anti-nucléaires décelés par une méthode plus sensible et plus précise : l'immuno-fluorescence. Quand il a été recherché, ce parallélisme a été retrouvé dans les hépatites chroniques actives avec cellules L.E..

La signification de la cellule de Hargraves est discutée. La majorité des Auteurs en font le témoin d'anomalies immunologiques majeures, reflet de la présence de certains anticorps anti-nucléaires auto-immuns, également décelables par des procédés immuno-chimiques.

Si l'on reprend de grandes statistiques, on s'aperçoit que cette cellule n'existe dans plus de 80 % des cas que dans le lupus érythémateux disséminé. Certes, elle ne signe pas la maladie lupique, puisqu'on peut la rencontrer dans d'autres affections : polyarthrites rhumatoïdes (6,1 %), sclérodermies (5,6 %), myasthénies, réactions d'intolérance à certaines drogues.

Mais les deux seules maladies où sa présence dans plus de 80 % des cas apparaît dans toutes les statistiques sont le lupus érythémateux disséminé (87 %) et l'hépatite chronique active (86 %).

Il semble difficile de ne pas envisager favorablement une parenté étroite entre ces deux affections.

CONCLUSIONS :

L'hépatite chronique active avec cellules L.E. serait, en réalité, une hépatite lupique. Une hépatite virale amorcerait la maladie, ses caractères évolutifs tirant leur originalité du terrain : le terrain lupique. Celui-ci pouvant être :

- latent et aucun signe systémique antérieur ne s'était manifesté,
- parfois déjà patent et non reconnu : des signes systémiques antérieurs étaient apparus.

Une hépatite virale survenant sur un tel terrain évoluerait de façon très particulière, étant donné le caractère désordonné et anarchique des réactions immunologiques, ayant fait parler d'"épilepsie immunologique". Une fois déclenchée, on ne peut s'étonner de la gravité de l'évolution de la maladie : l'insuffisance hépatique majeure, qui en résulte par destruction cellulaire auto-entretenue, aboutit normalement à la mort dans le coma hépatique.

C'est à cette conception que nous adhérons.

Il n'en reste pas moins des cas troublants : ainsi le cas rapporté par STANLEY d'une femme jeune ayant une hépatite aiguë avec une évolution quelque peu prolongée, mais sans séquelles et sans signes cliniques de lupus, chez laquelle des cellules L.E. avaient été retrouvées. Dix-huit mois après l'épisode initial, aucun signe d'hépatopathie chronique, ni clinique ni biologique de lupus n'était constaté.

SCHENKER rapporte un cas analogue chez une femme ayant fait une hépatite aiguë, manifestement virale, avec cellules L.E., et chez laquelle l'examen, sept mois après, était strictement normal. A signaler que, dans ce cas, la recherche de facteurs anti-nucléaires avait été négative.

Il ne semble cependant pas possible de tirer argument de telles observations, d'ailleurs exception-

nelles, pour refuser à la cellule L.E. toute signification diagnostique, comme le font certains.

Dans le Service de notre Maître DEPARIS, la recherche de la cellule L.E., faite systématiquement lors des hépatites virales et lors des cirrhoses, a toujours été négative, hormis les deux observations rapportées.

Certains Auteurs refusent de prendre parti. Ainsi, J. CAIN rapporte 10 cas observés chez des femmes jeunes. Il existait une maladie sévère du foie, des cellules L.E., des signes cliniques suggérant une maladie de système. Malgré cela, il ne retient aucun critère clinique ou histologique suffisant pour prendre parti. Peut-être est-ce là une attitude prudente dans l'atteinte d'un critère biologique formel de la maladie lupique, critère dont l'existence ou l'absence permettrait définitivement de trancher.

- V -

C O N C L U S I O N S

Cette étude de 100 cas d'hépatite lupoïde recueillis dans la littérature nous inspire quelques conclusions.

Le tableau clinique et biologique de ce qu'il est convenu d'appeler l'hépatite lupoïde est bien délimité :

- Affection hépatique sévère évolutive, survenant électivement chez la femme jeune.

- La séméiologie est double :

. hépatique : les lésions sont celles d'une hépatite ou d'une cirrhose. La maladie évolue de façon régulière vers la mort, soit par insuffisance cellulaire hépatique, soit par complication hémorragique d'une hypertension portale ;

. systémique : les manifestations viscérales systémiques évoquent celles du lupus, toujours quant à leur aspect clinique, parfois mais rarement quant à leur aspect anatomique.

- Existence de cellules L.E. dans la quasi-totalité des cas.

- Sensibilité régulière au traitement corticoïde.

- Gravité constante : le pronostic d'ensemble est particulièrement sombre. Les délais de survie n'ont pas été bouleversés par la nouvelle thérapeutique immuno-dépressive dont la difficulté de maniement

rend l'emploi difficile.

La base pathogénique de cette affection chronique évolutive du foie avec cellules L.E. reste l'objet de discussions.

Il semble que l'on est en droit de la considérer comme une localisation viscérale de la maladie lupique, préférant aux arguments immunologiques, nombreux, mais dispersés et peu convaincants, des arguments cliniques : le terrain, les signes systémiques, l'existence de cellules L.E., la sensibilité aux corticoïdes nous paraissent, pour l'instant, justifier cette conviction.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

M. DEPARIS

- VI -

B I B L I O G R A P H I E

1 - ALAGILLE - Revue internationale d'Hépatologie, 13, 213, 1963.

2 - ALARCON-SEGOVIA D., BARTHOLOMEW L.G., CAIN J.C. et BAGGENSTOSS A.H.- Signification du phénomène des cellules LE chez les femmes âgées atteintes d'affections hépatiques chroniques.- Mayo Clin. Proc., Mars 1965, 40, N° 3, 193-205 (Bibliogr.).

3 - ALARCON-SEGOVIA D., BARTHOLOMEW L.G., CAIN J.C. et BAGGENSTOSS A.H.- Affections hépatiques chroniques chez les femmes présentant le phénomène des cellules de lupus érythémateux.- Arthritis and Rheumatism, Juin 1964, 7, N° 3, 285.

4 - ALFREY - Chronic disease of the liver in young women.- Gastro-enterology, Novembre 1962, 43 : 532-8.

5 - APROZINA - On so called lupiform hepatitis.- Ter-Arku, Août 1963, 35 : 18-8 (Russe).

6 - BARDET-CLARENSON F. (Mme) - L'hépatite lupogène. Contribution à l'étude des hépatites lupoïdes. Etude d'une observation.- Thèse Paris, 1965, N° 652, 48 pages.

7 - BEICKERT A.- Le problème de l'hépatite lupoïde (Rôle déclenchant d'une hépatite à virus).- Med. Klin., 10 Février 1961, N° 6, 217-222, 7 fig. (Bibliogr.).

8 - BESANCON J.- Hépatite lupoïde.- Semaine des Hôpitaux, 20 Décembre 1963, 39 : 2810-7.

9 - BORON P.- "Hépatite lupoïde" chez des malades porteurs d'hépatite virale.- Polski Tygod. Lek., 4 Mars 1963, 17, N° 10, 355-358. (Bibliogr.) (Résumé anglais).

10 - BOUCHIER I.A.D., RHODES K., SHERLOCK S.- Serological abnormalitie in patients with liver disease.- Brit. Med. J., I : 592, 1964.

11 - CACHIN M. et PERGOLA F.- L'hépatite lupoïde.- Revue Praticien, 21 Avril 1964, 14, N° 12, 1529-1534.

12 - CACHIN M.- Hépatites toxiques, médicamenteuses, allergiques et par auto-immunisation.- E.M.C., Foie, fasc. 7015 B50, 4-1965.

13- CAIN J.C., BAGGENSTOSS A.H. et BARTHOLOMEW L.C.- Gastroenterology, Juin 1962, 42, N° 6, 744.

14 - CAVELL B. et LEONHARDT T.- Hypergammaglobulinémie et hépatite lupoïde.- Acta Med. Scand., Juin 1965, 177, N° 6, 751-759 (Bibliogr.).

15 - CHRETIEN J.- Hépatite lupoïde et hépatite lupique.- Sem. Hôp. Paris, 14 Avril 1965, 41, N°18, 4, 1084-1089 (Bibliogr.).

16 - DALMAU - Hépatite lupoïde.- Méd. Clin. (Barcelone), Janvier 1964, 42 : 68-70.

17 - DEBRAY C., PAOLAGGI J.B. et PAOLAGGI J.A.- L'hépatite lupoïde.- Rev. Internat. Hépat., 1963, 13, N° 6, 375-411 (Bibliogr.).

18 - DEBRAY C., PAOLAGGI J.B. et PAOLAGGI J.A.- L'hépatite lupoïde existe.- Sem. Hôp. Paris, 14 Avril 1965, 41, N° 18/4, 1077-1084. (Bibliogr.).

19 - DE LA VEGA J.M., NAVES J., PINCE DE LEON A. et MONTESINOS F.G.- Réactions lupoïdes dans les maladies du foie.- Méd. et Hyg., 2 Mai 1962, 20, N° 547, 364-365.

20 - DONIACH D., ROITT I.M., WALKER J.G. and SHERLOCK S.- Clin. Exper. Immunol. 1, 237, 1966.

21 - DUBOIS - The lupoïd syndroms and their relations to collagen diseases.- Postgrad Med., Novembre 1962, 32 : 424-31 ; Décembre 1962, 32 : 568-77.

22 - DUBOIS E.L. and TUFFANELLI D.L.- Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Computer analysis of 520 cases.- J.A.M.A., 190, 104-111, 1964.

23 - DWORNICKI J. and Al.- Spontaneous rupture of the liver in a patient with sle.- Pol. Arch. Med. Wewnet, 1965, 35 : 1648.

24 - FISCHER D.A.- Le syndrome de "l'hépatite lupoïde". Rapport d'un cas suivi à l'aide de biopsies hépatiques en série.- Ann. of Int. Med., 1962, 57, N° 6, 988-994 (Bibliogr.).

25 - FROEHLITCH A.L. et VAN DE PUTTE I.- Hépatite chronique au cours d'un lupus érythémateux disséminé.- Acta Gastro-entérol. Belg., Juill. 1966, 29, N° 7, 683-692 (Bibliogr.) (Texte français).

26 - GALBRAITH - SLE, cirrhosis and ulcerative colitis after thymectomie for myasthenia gravis.- New-England J. Med., 30 Janvier 1964, 270 : 229-31.

27 - GHERMAN G.- Lupoïd hepatitis and hepatic lesions in the course of collagen diseases.- Revue Internationale d'Hépatologie, 14 : 553-65.

28 - GOLDBERG S.B., GULOTTA S.J. et SILVERMAN M.- Hépatite aiguë et tests positifs du lupus érythémateux. Rapport d'un cas.- Gastro-enterology, Novembre 1963, 45, N° 5, 658-662 (Bibliogr.).

29 - GUGLIELMI - L.E. phenomenon positivity and liver disease.- Epatologica, Septembre-Octobre 1962, 8 : 427-35.

30 - HARDERS H. et DOLLE W.- Syndrome d'hépatite lupoïde. Problème de classification nosologique des hépatopathies avec facteurs sériques antinucléaires. Quatre observations et revue de la littérature.- Gastroenterologia, 1963, 100, N°4, 220-248 (Bibliogr.).

31 - HOFFBAVER - Lupoïd hepatitis.- Post-Grad. Med., Octobre 1965, 38 : 376-80.

32 - HOLROBOW E.J., ASHERSON G.L., JOHNSON G.D., BARNES R.D.S., CARMICHAEL D.S.- Antinuclear factor and other antibodies in blood and liver diseases.- Brit. Med. J., I : 656, 1963.

33 - HOLMAN H. et TOMASI Th.- L'hépatite lupoïde.- Med. Clin. North. Amer., Mai 1960, N° 3, 633-638 (Bibliogr.).

34 - IRONSIDE P.N.J., DE BOER W., NAIRN R.- Smooth muscle antibody in lupoïd hepatitis.- Lancet, 1966, I, 1210.

35 - JACKSON W.B.- Lupoïd hepatitis.- New-Zeal. Med., I : 61, 302, 1962.

36 - JOHNSON G.D., HOLBOROW E.J. et GLYNN L.E.- Anticorps au muscle lisse chez les malades ayant des affections hépatiques (hépatite lupoïde).- Lancet, 30 Octobre 1965, 5, N° 7418, 878-879 (Bibliogr.).

37 - JOHNSON G.D., HOLBOROW E.J. et GLYNN L.E.- Les anticorps pour le foie dans l'hépatite lupoïde.- Lancet, 20 Août 1966, N° 7460, 416-418 (Bibliog.).

38 - JONES W.A., CASTLEMAN B.- Liver disease in young women with hyperglobulinemia.- Amer. J. Pathol., 40 : 315, 1962.

39 - JOSKE R.A., PAWSEY H.K., MARTIN J.D.- Chronic active liver disease and successful pregnancy.- Lancet, 2 : 712, 1961.

40 - KAMPMEIER - Lupoïd hepatitis.- Southern Med. J., May 1965, 58 : 672-3.

41 - KERN F.J., VINNICK I.E., STRUTHERS J.E. and HILL R.B.- The treatment of chronic hepatitis with adrenal cortical hormones.- Amer. J. Med., 35, 310-322, 1963.

42 - LABROUSSE - Phénomène L.E. et polyarthrite rhumatoïde avec cellules L.E.- France Méd., Mars 1964, 27 : 97-108.

43 - LINKE A.- Tumeur du thymus avec hépatite lupoïde.- Schweiz. Med. Wschr., 30 Octobre 1965, 95, N°44, 1492-1494 (Bibliogr.).

44 - LINKE A.- Comparative investigations on the cell nucleus antibodies in lupoïd hepatitis and other

liver diseases.- Med. Welt, 25 Déc. 1965, 52 : 2900-2.

45 - LONGUEVILLE J.- L'hépatite lupoïde.- Acta Gastro-entérol. Belg., Décembre 1965, 28, N° 12, 925-938 (Bibliogr.).

46 - MAC KAY I.R., TAFT L.I. and COWLING D.C.- Lupoïd hepatitis.- Lancet, 1956, 11, 1323-1326.

47 - MAC KAY - Lupoïd hepatitis. A comparison of 22 cases with other types of chronic liver diseases.- Quart. J. Med., Octobre 1962, 31 : 485-507.

48 - MAC KAY I.R. et WOOD I.J.- Evolution et traitement dè l'hépatite lupoïde.- Gastro-enterology, Juillet 1963, 45, N° 1, 4-13, 8 fig.-

49 - MAC KAY I.R., WEIDEN S. et UNGAR B.- Traitement de l'hépatite chronique évolutive et de l'hépatite lupoïde par la 6-mercaptopurine et l'azothioprine.- Lancet, 25 Avril 1964, 899-902 (Bibliogr.); N° 7339.

50 - MAC KAY I.R.- Ann. N.Y. Acad. Sci., 30 Juin 1965, 124, 767-80.

51 - MACKACHLAN M.J., RODNAN G.P., COOPER W.M. et FERNEL R.H.Jr.- Hépatite active chronique (lupoïde). Une étude clinique, sérologique et pathologique de 20 malades.- Ann. of Int. Med., Mars 1965, 62, N° 3, 425-462, 13 fig., 5 tabl. (Bibliogr.).

52 - MARGARET J. and al.- Chronic active hepatitis.- Annals of Internat. Medicine, March 1965, Vol. 62, Number 3, 425-462.

53 - NAUDIN G.- Hépatite lupoïde.- Gaz. Méd. France, 25 Novembre 1966, 73, N° 22, 4507-4514.

54 - OGAWA K.- An autopsy case of lupoïd hepatitis.- Acta Path. Jap., Janvier 1964, 14 : 111-119.

55 - PAGE A.R., CONDIE R. and GOOD R.- Suppression of plasma cells hepatitis with 6-mercaptopurine.- Amer. J. Med., 36, 200-213, 1964.

56 - PARONETTO F., WOLF N., KOFFLER B. et POPPER H.- Reponse of the liver to soluble antigen. Antibody complexes.- Gastro-enterology, 43, 539-546, 1962.

57 - PETERA - Lupoïd hepatitis.- Cas. Lek. Cesk., 17 Mai 1963, 102 : 540-4.

58 - POPPER - Immune process on the pathogenesis of liver disease.- Ann. N.Y. Acad. Sci., 30 Juin 1965, 124 : 781-99.

59 - READ - Active juvenile cirrhosis as part of a systemic disease and the effect of corticosteroid.- Therapy, Décembre 1963, 4 : 378-93.

60 - RESNICK R.H. et Mc GOVERN J.S.- Affection hépatique granulomateuse, insuffisance hépatique fonctionnelle et lupus érythémateux disséminé.- Gastroenterology, Octobre 1959, 37, N° 4, 472-479 (Bibliogr.).

61 - REYBOLDS T.B., EDMONDSON H.A., PETERS R.L. et REDEKER A.- Hépatite lupoïde.- Ann. of Int. Med., Octobre 1964, 61, N° 4, 650-666, 9 fig. (Biblio.).

62 - ROBLEDO A.- Cas de lupus érythémateux aigu compliqué d'hépatite.- Rev. Clin. espan., 30 Septembre 1951, 42, N° 6, 406412, 2 fig.-

63 - RODNAN G.P., MACLACHLAN M.J.- Systemic lupus erythematosus.- Disease-a-Month, Year Book Publishers, Chicago, 1964.

64 - ROSSI C.A. et GALLETTI A.- Hépatite lupoïde.- Prensa Med. Argent., 8 Juillet 1966, 53, N° 27, 1480-1485, 11 fig. (Bibliogr.).

65 - RUYTERS - Un type particulier d'hépatite : l'hépatite lupoïde.- Revue Méd. de Liège, 15 Janv. 1965, 20 : 37-39.

66 - SAN SABRAFEN J.- Med. Clin. (Barc.), Août 1965, 45 : 156-7.

67 - SARRAZIN A.- "L'hépatite lupoïde" et l'hépatite lupique existentielles ? - Sem. Hôp. Paris, 2 Janvier 1962, 38, N° I/I, 33-35 (Bibliogr.).

68 - SCHENKER S., NASSOU J.P., LASERSOHN J.T.- Phénomène des cellules "LE" transitoires dans l'hépatite aiguë.- Gastro-enterology, 1961, 40, 566.

69 - SCHENKER S., NASSOU J.P. et LASERSOHN J.T.- Phénomène des cellules "LE" dans l'hépatite aiguë.- Arch. of Int. Med., Avril 1962, N° 4, 109, 447-457 (Bibliogr.).

70 - SHINSKIT G.E.- Fonctional state of the livers in patients with LE.- Vestn. Derm. Vener., Septembre 1963, 37 : 14-6.

71 - SHULMAN L.E., HARVEY A.M.- Hashimoto's thyroiditis in false-positive to the test for syphilis.- Amer. J. Med. 36 : 174, 1964.

72 - SIEDE W. et KRAMER A.- Hépatite lupoïde.- Deutsche Med. Wschr., 12 Juin 1964, 89, N° 24, 1174-1179 (Bibliogr.).

73 - SIEGENTHALER R.- Hépatite lupoïde.- Schweiz. Med. Wschr., 4 Novembre 1961, 91, N° 44, 1307-1312, 7 fig. (Bibliogr.).

74 - SILVA H., HALL E.W., HILL H.R., SHALDON S., SHERLOCK S. - Renal involvement in active "juvénile" cirrhosis.- J. Clin. Path., 18, 157, 1965.

75 - SMALL M.- Grand-Rounds : Lupoïd hepatitis.- Clin. Proc. Child. Hosp. (Wash), May 1965, 21 : 135-42.

76 - STREJCEK - On chronic hepatitis simulating S.L.E.- Cas. Lek. Cesk., 17 May 1963, 102 : 537-40.

77 - TISDALE - Subacute hepatitis.- New-England J. Med., 1963, 268-85 et 138.

78 - TUFFANELLI D.L.- Acanthosis nigricans avec hépatite lupoïde.- J.A.M.A., 17 Août 1964, 189, N°7, 584-585 (Bibliogr.).

79 - VARAY - Lupoïd hepatitis. Clinical, biological, anatomical and immunologic study.- Gastroenterology, 7, 358-67, 1964.

80 - VARAY A., BERTHELOT J., DURAND F. et BODIN F.- Hépatite lupoïde ou hépatite lupogène ? Etude d'une observation.- B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 23-30 Octobre 1964, 115, N° 12, 1035-1046 (Bibliogr.).

81 - VARAY A., BERTHELOT J. et BODIN F.- Hépatite lupoïde. Sa situation nosologique.- Entretiens de Bichat (Médecine), 1965, 399-402.

82 - VINNIK I.E., KERN F.Jr.- Liver disease in ulcerative colitis.- A Review Arch. Intern. Med. (Chicago), 112 : 41, 1963.

83 - WHITTINGHAM - Auto-immune hepatitis. Immuno-fluorescence, reactions with cytoplasme of smooth muscle and renal glomerular cells.- Lancet, 18 June 1966, 1 : 1333-5.

84 - WITTINGHAM S., IRWIN J., MAC KAY I.R. and SMALLEY M.- Smooth muscle antibody in auto-immune hepatitis.- Gastroenterology, 51, 499-505, 1966.

85 - YAMAMOTO - Pathological study of 61 autopsy cases in S.L.E.- Niigata Med. J., Mars 1963, 77 : 129-42.

86 - ZACCARIAS - Lupoïd hepatitis and L.E.- Rev. chilienne de Pédiatrie, 35, 895-900, Octobre 1964.

87 - ZLOTNICK A. et RODNAN G.P.- Immuno-électrophorèse du sérum dans l'hépatite "lupoïde" (lupus érythémateux disséminé).- Proc. Soc. Exper. Biol. Med., Mars 1962, 109, N° 3, 742-746 (Bibliogr.).